Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. Th. Bersin.

Die Abhängigkeit der Phosphatase vom krankhaften Geschehen, insbesondere über den Einfluss der Narkose auf die Aktivität der Serumphosphatase

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades in der Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Karl Ernst Hartmann
aus Solingen.

Marburg 1940

R. Friedrich's Universitäts-Buchdruckerei (Inhaber Karl Gleiser) in Marburg.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität zu Marburg
am 12. Juni 1940.
Referent: Professor Dr. phil. Th. Bersin.
Korreferent: Dozent Dr. med. habil J. Lauber.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht.

Theoretischer Teil

Einleitung 5
Beeinflussung der Phosphataseaktivität 6
Phosphatase und Ossifikation 6
Phosphatase und Avitaminosen 8
Phosphatase und hormonale Störungen 8
Phosphatase und sonstige Erkrankungen 10
Herkunft der Serumphosphatase 10
Phosphatase und Phosphatmangel 11

Phosphatase und Narkose 12

Versuchsteil 15

Literaturverzeichnis 17

Lebenslauf 19

Theoretischer Teil.

Einleitung.

Die Phosphatase gehört zu den Esterasen, die wie alle Enzyme nach Bersin [1] als organische Katalysatoren von kolloidaler Struktur definiert werden. Diese Enzyme greifen in das stoffliche Geschehen der Organismen ein, ohne sie wäre überhaupt dieses Geschehen unmöglich. Ohne die Aktivität der Enzyme könnten die Nahrungsprodukte im Magen-Darm-Kanal nicht gespalten werden, die Spaltungsprodukte könnten nicht vom Körper aufgenommen werden, und der Körper könnte diese nicht zu körpereigenen Stoffen aufbauen und synthetisieren. Aber ebenso greifen diese kolloidalen Katalysatoren in den intracellulären Stoffwechsel ein, wodurch erst Zelleben und Zellteilung zustande kommen.

Das stoffliche Geschehen der Zellen setzt sich aus Synthese und Hydrolyse zusammen, diese beiden Vorgänge werden u. a. von den Hydrolasen bewältigt, die damit eine doppelte Aufgabe zu erfüllen haben. Ob Synthese oder Hydrolyse, das hängt vom p_H, dem Redoxpotential und der Art des Substrates ab. Die Hydrolyse findet meist extracellulär statt, dagegen vollzieht sich die Synthese meist intracellulär.

Im Organismus zerfallen nun fortwährend Zellen, um durch neue ersetzt zu werden. Durch diesen Zellzerfall werden auch die Enzyme der Zellen frei und gelangen ins Blut, das uns somit ein Spiegelbild des Stoffwechsels gibt. Leider ist dieses Spiegelbild nicht vollkommen, da nicht alle Enzyme im Blute nachweisbar sind. Der Harn besteht ja zum Teil aus Bestandteilen des Blutes, so finden wir auch in ihm Enzyme. Somit hat die Enzymanalyse von Blut und Harn eine große praktische Bedeutung. Aus den Ergebnissen lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die enzymatischen Zellvorgänge.

Ein Enzym, das wir auch im Blut nachweisen können, ist die Phosphatase. Sie gehört in die große Gruppe der oben erwähnten Hydrolasen. Die Phosphatase ist eine Esterase, deren Substrat in Form eines anorganischen Esters vorliegt. Im Blut, Harn, Knochen, Brustdrüse, Leber, Niere (vergleiche z. B. H. Köster und Th. Bersin [2]) usw. kann man die Phosphatase mit entsprechenden Untersuchungsmethoden nachweisen und bestimmen.

Beeinflussung der Phosphataseaktivität.

Im Serum kommt höchstwahrscheinlich ein Gemisch der sog. „alkalischen“ und „neutralen“ Phosphatase (vgl. Bersin [3])

vor. Diese sind durch ihre Aktivierbarkeit mittels Mg-Salzen ausgezeichnet. Aber auch verschiedene Redoxsysteme, wie Ascorbinsäure (Thannhäuser, Reichel und Grattan [4] Pyle und Mitarbeiter [5]), Cu-Ionen (Morii [6]), Mn-Ionen (Cloetens [7], Massart und Mitarbeiter [8]), Thiole (Schäffner und Best [9]) und andere beeinflussen den Aktivitätsgrad. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn Ernährungsart und Körperzustand zu Schwankungen des „Phosphatasespiegels" führen. So haben schon Folley und Kay [10] (vgl. Mulay und Mitarbeiter [11]) den Einfluß des Alters festgelegt und die Abhängigkeit von der Ca- und PO_4-Zufuhr beschrieben.

Die Menge der Phosphatase ist verringert bei der Amyloidniere im Vergleich zur gesunden Niere. Auch im Darmsaft läßt sich, wie A. Clementi [12] nachweisen konnte, dieses Enzym feststellen. Es fehlt im Magen- und Pankreassaft. Aber auch die Erythrocyten und Leukocyten enthalten eine Phosphatase, die in Bezug auf ihr p_H-Optimum verschieden ist, wie Hori, Wahei [13] durch Untersuchungen an Kaninchen zeigen konnten.

Phosphatase und Ossifikation.

Wenden wir uns nun etwas der Knochen- und Knorpelphosphatase zu. Diese Phosphatase spielt eine wesentliche Rolle bei dem Ossifikationsprozeß, da sie im wachsenden Organismus vermehrt nachweisbar ist. So steigen die Phosphatasewerte vom Fetus an, bis das Tier ausgewachsen ist. Bei älteren Tieren fallen die Werte wieder, wie es die Untersuchungen an Knochen- und Knorpelextrakten von Gamane, Takatsura [14] ergaben. Nach dem gleichen Autor enthält der Knorpel, der während des ganzen Lebens keinen Verkalkungsprozeß durchmacht, keine Phosphatase. Knorpel, die erst später verkalken (z. B. Rippenknorpel), weisen nur geringe Phosphatasewerte auf.

Wenn nun die Phosphatase in ihrer Eigenschaft als Hydrolase so bei der Verkalkung der Knochen mitwirkt, dann liegt es nahe, ihre Funktion bei der Frakturheilung zu untersuchen. Muß doch an der Frakturstelle neuer Knochen vom Organismus gebildet werden. Der Organismus antwortet mit einem Ansteigen der Phosphatase. Am 15. Tag nach der Fraktur erreichen die Werte ihren Höhepunkt, um dann wieder zur Norm zurückzugehen. Doch ist dieser Phosphataseanstieg kein örtlicher Vorgang, sondern der ganze Organismus stellt sich auf diesen Heilungsprozeß entsprechend ein; denn Mc. Keawn, R. M. und J. I. Ostegreen [15] fanden bei dem entsprechenden unverletzten Knochen einen gleichen Phosphatasegehalt. Diese Serumphosphatasewerte sind nun kein Ausdruck der Zelltätigkeit, die zur Frakturheilung führt,

sondern ein Zeichen der spezifischen Reaktionsbereitschaft der Zelle. Nach Bodanski und Mitarbeitern [16] tritt diese Reaktionsbereitschaft auf, sobald die Zelle durch Fehlen oder ungenügendes Vorhandensein erforderlicher Nährstoffe beeinträchtigt wird. Diese Reaktionsbereitschaft ist beim gesunden Knochen zurückgedrängt, tritt aber nach einer Fraktur verstärkt zutage, sodaß jetzt eine Erhöhung der Phosphatase einsetzt (vgl. auch Roche und Philippi [17]).

Diese latente Reaktionsbereitschaft ist in jedem Organismus vorhanden. Nach einer Fraktur antwortet der kindliche Organismus genau so mit einem Anstieg der Plasmaphosphatasewerte (Peden, Olive D. [18]) wie ein ausgewachsener oder alternder Körper. Ebenso treten im Tierversuch die Phosphatasewerte einige Tage nach der gesetzten Fraktur auf und steigen stetig an (Kamada, K. [19]), bis die Werte nach drei bis vier Wochen ihren Höhepunkt erreicht haben, um dann wieder zur Norm zurückzukehren.

Während nun die Phosphatase nach einer Fraktur stetig ansteigt und nach einem Höhepunkt ihrer Aktivität die Tendenz zeigt, zu normalen Werten zurückzugehen, geht dieser Phosphatasekurve die Kurve des anorganischen Phosphors nicht parallel, sondern entgegengesetzt (vgl. Hemsberger jr., Ambrose und L. Kraeer Ferguson [20]). Das ist verständlich, da die gebildeten Phosphationen im Verkalkungsprozeß verbraucht werden.

So wie man bei Frakturen eine Aktivitätsänderung der Phosphatase feststellen kann, so läßt sich dies auch bei anderen pathologischen Knochenprozessen erkennen. Bei der Ostitis deformans sind die Phosphatasewerte im Gesamtblut sehr erhöht (Roberts, W. und Morell [21], vgl. auch Gutman, Tyron und Gutman [22]). Ebenso ist eine Erhöhung der Aktivität bei florider Rachitis und bei catarrhalischem Icterus festzustellen. Bei der Rachitis gehen unter entsprechender Therapie die Werte zurück (vgl. Bodanski und Mitarbeiter [16]). Deshalb ist die Phosphatasebestimmung ein wichtiges Kriterium für eine wirkungsvolle Therapie. Auch bei der Osteomalacie gehen die erhöhten Phosphatasewerte mit erniedrigten Werten an anorganischem Phosphor einher. Die Aktivität steigt an bei osteogenem Sarkom und bei Carcinommetastasen (Bodanski und Mitarbeiter [16]). Eine Knochentuberkulose geht auch mit einer Vermehrung der Phosphatase im Blut einher, wie Koldajew, B. und M. Altschundler [62] nachweisen konnten.

Phosphatase und Avitaminosen.

Die Serumphosphatase ist bei florider Rachitis erhöht (vgl. z. B. Yick und Wissler [23]). Bei der Behandlung

ergab sich, daß die Werte der Phosphatase wieder absanken (s. oben). Da die Rachitis eine Avitaminose ist und therapeutisch auf Vitamin D anspricht, besteht ein Zusammenhang zwischen Phosphatase und Vitamin D. Aus unveröffentlichten Versuchen von F. Kutscher-Heidelberg, deren Kenntnis ich Herrn Professor Bersin verdanke, scheint hervorzugehen, daß die wirksame prosthetische Gruppe der „alkalischen" Phosphatase absorptionsspektroskopisch eine große Ähnlichkeit mit Vitamin D besitzt vgl. auch Kutscher und Pany [24]). Es wäre dies nicht der erste Fall des Übergangs eines Vitamins in ein Enzym (Bersin [1]). Bei Kaninchen, von denen ein Teil normal ernährt wurde, ein Teil 48 Stunden vor der Untersuchung 10 ccm Vigantol erhielten (= 100 mg bestrahltes Ergosterin) und ein weiterer Teil mit 4 Einheiten Höhensonne bestrahlt wurde, fand Rath und Günther [25], nachdem alle Tiere mit einer bestimmten Menge Natriumglycerophosphat subcutan injiziert worden waren, daß die phosphatämischen Kurven bei den Kaninchen niederer lagen, die vorher Vigantol bekommen hatten oder bestrahlt worden waren. Ebenso sahen Bischoff, G. und A. Loeschke [26] nach einer Behandlung mit bestrahltem Ergosterin bei rachitischen Tieren ein Absinken der Phosphatase zur Norm. Smith, Jean [27] untersuchte Flaschenkinder. Diejenigen Kinder, die zu der Milchmischung noch entsprechende Mengen von Vitamin A, C und D zugesetzt bekamen, zeigten einen normalen Plasmaphosphatasespiegel. Anders aber bei den Kindern mit einer floriden Rachitis; hier sind die Phosphatasewerte stark erhöht. Diese Erhöhung fand sich auch bei Flaschenkindern, denen keine fettlöslichen Vitamine zu der Flaschenmich zugesetzt waren. Diesen letzteren Kindern wurde dann Lebertran verabfolgt, und der Phosphatasespiegel normalisierte sich wieder.

Was die C-Avitaminose anbelangt, so steigen die zuerst gesunkenen Werte bei der Skorbutbehandlung über die Norm an, wie Smith, J. [28] bei seinen Untersuchungen fand, um dann wieder zu normalen Werten abzusinken.

Nagai, Skigern [29] berichtet, daß nach Gaben von Vitamin B erhöhte Werte bei Brustmuskel- und Gehirnphosphatase und erniedrigte bei Leberphosphatase gefunden wurden. Im Gegensatz dazu fanden Boduar, Janos und A. Karell [30] keinen Unterschied der Phosphatasewerte bei gesunden und avitaminotischen Tieren.

Phosphatase und hormonale Störungen.

Aber nicht nur die Vitamine haben einen Einfluß auf die Phosphatase. Die Hormone im Körper diktieren ebenfalls das stoffliche

Geschehen. Sie beeinflussen auch die Aktivität der Phosphatase. Dies bewiesen Bodanski und Mitarbeiter [16] an einem interessanten Fall von Hyperthyreoidismus. Hierbei stieg die Serumphosphatase auf 20,2 Einheiten an und sank nach der Operation auf 13,8 Einheiten. Bei Hypothyreose fand Talbot [31] eine Erniedrigung der Phosphataseaktivität; nach der Behandlung trat eine Rückkehr zur Norm ein.

Die Phosphatase ist an dem Ossifikationsprozeß beteiligt (Roche und Mitarbeiter [32]). Dieser Vorgang ist abhängig von dem Kalkspiegel, der von den Epithelkörperchen auf normalen Werten gehalten wird. Einmal können wir den Kalkspiegel dadurch ändern, daß wir Parathormon injizieren, den Calciumgehalt der Nahrung ändern oder die Epithelkörperchen entfernen. So kann eine Hypercalcämie oder eine Hypocalcämie erreicht werden. Diesen beiden extremen Zuständen paßt sich die Phosphatasektivität an, die bei Hypercalcämie absinkt, (Bodanski und Mitarbeiter [33]) und bei Hypocalcämie, die zu tetanischen Zuständen führt, ansteigt (Bodanski und J. P. Chandler [34]). Austoni, B. und G. Coggi [35] entfernten bei Tieren die Epithelkörperchen. Diese Tiere gingen nach einiger Zeit unter tetanischen Erscheinungen zugrunde und zeigten eine leicht erhöhte Aktivität der Knochenphosphatase; denn die Entfernung der Epithelkörperchen bedingt eine Hypocalcämie. Page, Irvine, H. [36] fand ein merkliches Herabsinken der Knochenphosphatasewerte, wenn er Ratten mit Parathormon injizierte und so eine Hypercalcämie erzeugte. Roche und Mitarbeiter [32] fanden, daß die phosphatatische Aktivität von Knochenbruchstellen stark erhöht ist. Injektionen von Parathormon führen zwar zu einer Steigerung der Phosphataseaktivität in gesunden Knochen, nicht aber bei Brüchen.

Vielleicht ist es in diesem Zusammenhang von Interesse, daß bei einer durch NH_4Cl-Injektionen erzeugten experimentellen Osteoporose (vgl. Bodanski und Mitarbeiter [37]) ein Anstieg der Aktivität der Serumphosphatase zu erkennen war. Dagegen beobachteten Austoni, B. und G. Coggi [35] bei manifester Osteodystrophie einen leichten Rückgang des Enzymgehaltes. Smith, Jean [28] fand bei Myxödem und Achondroplasie niedrige Phosphatasewerte im Plasma.

Aus all diesen Berichten sehen wir das Zusammenspiel der Enzyme, Hormone und Vitamine, die dadurch das stoffliche Geschehen im Organismus diktieren. Fehlt ein Glied in diesem Spiel, oder ist es vermehrt vorhanden, wird dadurch ein anderes Glied beeinflußt, es kommt in dem betroffenen Organismus zu pathologischen Zuständen, wenn auch oft leichterer Art.

Phosphatase und sonstige Erkrankungen.

Der normale Mundspeichel enthält keine Phosphatase, erst bei Tuberkulosekranken ändert sich das Bild, jetzt läßt sich auch im Sputum Phosphatase nachweisen. Imagawa, Yoshiki [38] fand, daß der Phosphatasegehalt im Sputum höher war, wenn es keine Tuberkelbazillen enthält, als wenn diese darin vorhanden waren. Die Phosphataseuntersuchung ist hier bei der Tuberkulose auch ein wichtiges Kriterium für die Schwere der Erkrankung. Die Aktivität ist verringert bei cavernösen Tuberkulosen mit schlechtem Allgemeinbefinden und schwankendem Fieber. Normale bis erhöhte Werte finden sich bei einer stabilen Tuberkulose mit gutem Allgemeinbefinden. Also: Besserung der Tuberkulose geht mit einem Anstieg der Phosphatase, Verschlechterung mit einem Absinken einher. Dies bestätigt auch Binet, Leon und Jean Pantrat [39], die weiter fanden, daß hohe Phosphatasewerte auftraten bei Komplikationen, so z. B. Tuberkulose mit Diabetes und Lungentuberkulose mit Knochentuberkulose.

Bei häufig auftretenden Geschwülsten findet sich eine Saccharo- und eine Glycerophosphatase. Diese Phosphatasen zeigen eine größere Aktivität als die der normalen entsprechenden Gewebe. In Carcinommetastasen konnte dieses Enzym auch reichlich festgestellt werden (Morri, Masamichi und Yoshitern Takabataka [40]). Weiter wurde eine Erhöhung der Aktivität der Serumphosphatase bei Prostatakrebs und Knochenmetastasen (Lundsteen und Mitarbeiter [41]), sowie bei der durch Wurmkrankheiten bedingten Eosinophilie (Iwatsuru und Mitarbeiter [42]) gefunden.

Werden Versuche über Phosphatase an Patienten angestellt, so muß ein Icterus bei diesen ausgeschlossen werden können; denn ein Icterus kann die Ergebnisse stark verschieben. Bodanski und Mitarbeiter [43] glauben, daß ein Teil der Serumphosphatase Icterischer hepatogener Herkunft sein kann. Fissinger, Noel und E. Boyer [44] sagen, daß das Blut Icterischer eine Substanz enthält, die Leucocyten, in denen Phosphatase nachweisbar ist, aufzulösen vermag, wodurch das Enzym frei wird. Bemerkenswert ist die von Rutishauser und Bianchi [45] festgestellte Erniedrigung der Aktivität der Serumphophatase bei Metallvergiftungen. Möglicherweise kann die Phosphatasebestimmung in solchen Fällen von diagnostischem Wert sein.

Herkunft der Serumphosphatase.

Bei der myeloischen Leukämie sind die myeloischen Leukocyten stark vermehrt, und diese enthalten eine große Menge Phosphatase. Nun werden diese Leukocyten stärker zersetzt

(Albers [46]), als im normalen Menschenblut, sodaß Serum- und Harnphosphatase eine Erhöhung erfahren. Auch im Kot findet man bei Leukämie auffallend hohe Phosphatasewerte (Koster [47]). Wird durch Röntgenbestrahlung bei chronisch myeloischer Leukämie die Zahl der Myelocyten verringert, so fallen ebenso die Phosphatasewerte im Blut, die Werte im Serum und Harn steigen an. Ryuzo Eiwatsuru und Kimio Nanjo [48] sagen, die Phosphataseerhöhung im Blut rührt von dem Ansteigen der Zahl der myeloischen Leukocyten her. Durch Zerfall der Leukocyten steigt der Wert aber im Serum an.

Dieses letzte Ergebnis zeigt deutlich, wie durch Zellzerfall die intracellulären Phosphatasen frei werden und ins Blutserum übergehen. Ein Teil des Enzyms wird durch die Niere ausgeschieden. Damit ist dann im Harn ein parallelgehender Anstieg mit der Phosphatase im Serum zu beobachten.

Wenn ein Ansteigen der intracellulären Phosphatase im Knochen, Blut usw. erfolgt, sinkt damit der Phosphatspiegel im Serum. Wie ist das zu erklären? Oben haben wir die Phosphatase eingereiht in die Enzymgruppe der Esterasen, und letztere zeigen eine doppelte Funktion: die Synthese und die Hydrolyse. Ist die Phosphatase also intracellulär erhöht, dann bewirkt sie eine Synthese des anorganischen Phosphates zu organischen Phosphorsäureestern. Das anorganische Phosphat muß damit im Serum abnehmen. Nimmt nun die Phosphatase wieder ab, so steigt folgerichtig der Spiegel des anorganischen Phosphates. Wird nun durch Zellzerfall die Phosphatase zu einem extracellulären Enzym, so kommt es zu einer gesteigerten Hydrolyse, d. h. die organischen Phosphorsäureester werden gespalten zu anorganischem Phosphat. Damit steigt im Serum der Gehalt an Phosphatase und anorganischem Phosphat, beide werden dann verstärkt im Harn auftreten, besonders das anorganische Phosphat.

Phosphatase und Phosphatmangel.

Wird auf längere Zeit hinaus vermehrt Phosphat ausgeschieden, so kann es leicht zu Mangelzuständen (Edgar Atzler [49]) kommen; denn das Phosphat ist für die Muskelarbeit wichtig (Kreatinphosphorsäure, Adenosintriphosphorsäure, phosphorylierte Abbauprodukte des Glykogens u. a.). Hat der Organismus eine gesteigerte Muskelarbeit zu leisten, so hat auch der Muskel einen erhöhten Phosphatbedarf. Geht nun viel anorganisches Phosphat dem Organismus durch den Harn verloren, dann kommt es mit der Zeit zu einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Muskelsystems. Der Körper ist vor allem bei Nichttrainierten auf eine erhöhte perorale Phosphatzufuhr angewiesen, um mit diesem Mangel fertig zu werden. Deshalb verlangt Atzler

auch für die Ernährung der körperlich schwer arbeitenden Menschen eine richtig gestaltete Nahrung hinsichtlich der Menge an Phosphat.

Phosphatase und Narkose.

Die bei vielen operativen Eingriffen angewandte Narkose führt bekanntlich zu einer ziemlich starken Veränderung des intermediären Stoffwechsels. Wie kürzlich Lauber u. Bersin [50] zeigten, wird beispielsweise der Glykogenhaushalt der Leber dadurch tiefgreifend verändert. Durch geeignete Maßnahmen kann jedoch die schädliche Wirkung der Narkosemittel weitgehend gemildert werden.

Es war nun von Interesse festzustellen, ob auch die Phosphataseaktivität des Serums, die nach dem oben Gesagten ein wenn auch unvollkommenes, so doch brauchbares Bild der Stoffwechseländerungen liefert, bei der Narkose verändert ist. Infolge der immensen Bedeutung der verschiedenen Phosphatverbindungen des Organismus (Hexosephosphate, Nucleotide, Phosphatide u. a.) war eine solche Änderung zu vermuten, da Phosphatasen bei ihrem Auf- und Abbau beteiligt sind.

In der Tat zeigte sich, daß die Aktivität der Serumphosphatase eine Änderung bei der Narkose erfährt. Da die extracelluläre Phosphatase anorganisches Phosphat abspaltet, kann aus der Menge an frei gewordenem Phosphat auf die Aktivität der Phosphatase geschlossen werden. In meinen Versuchen zeigten die Phosphatwerte mit Glycerophosphat als Substrat nach der Äthernarkose eine Vermehrung, was auf eine Erhöhung der Aktivität der Serumphosphatase hinweist. Da das Serum aber immer schon Phosphat enthält, muß dieses von dem Gesamtphosphat bei der Bestimmung mit einem Substrat subtrahiert werden, um die wirkliche Menge an frei gewordenem Phosphat durch die Phosphatase zu erhalten. Schon Waldschmidt-Leitz [51] nahm eine Abhängigkeit der Enzymaktivität vom Redoxpotential an (vgl. auch Bersin [1]). Auch der Grad der Synthese oder der Spaltung hängt vom Redoxpotential ab. Um diese Abhängigkeit zu prüfen, wurde dem Substrat und dem Blindversuch Glutathion zugefügt, dessen stark negativierender Einfluß auf das Redoxpotential bekannt ist. Man gewinnt dadurch einen Eindruck von der Gesamtmenge an vorhandener Phosphatase (aktiver plus aktivierbarer Anteil).

Es wurde das Serum von Patienten untersucht, die zwecks Operation einer Äthernarkose ausgesetzt waren. Vor und nach der Narkose wurde die Menge des frei gewordenen Phosphates in einem gepufferten Ansatz mit Glycerophosphat als Substrat stufen-

photometrisch bestimmt. Die Tabelle 1 zeigt ein merkliches Ansteigen der Werte mit der Narkose, und damit eine Zunahme der Phosphataseaktivität.

Tabelle 1.

1	2	3	4	5	6	7
M. H.	14. 3.	Cholelithiasis	1,94	2,54	0,60	30,90
E. R.	15. 3.	Tibiaspaltbruch	1,69	3,15	1,46	86,58
A. W.	15. 3.	Ellenbogenluxation	keine Erhöhung festzustellen			
M. K.	17. 3.	Blasentumor	1,09	2,27	1,18	108,20

Erläuterungen zu Tabelle 1:

1. Name des Patienten.
2. Tag der Narkose.
3. Klinische Diagnose.
4. Menge des abgespaltenen Phosphates vor der Narkose unter Zusatz von Glutathion. Das Serumphosphat ist schon subtrahiert.
5. Menge des abgespaltenen Phosphates nach der Narkose mit den gleichen Bedingungen wie 4.
6. Differenz aus 4 und 5, also die quantitative Erhöhung an Phosphat.
7. Die prozentuale Erhöhung an Phosphat.

Alle Werte, außer 7 sind in mg% ausgedrückt.

Diese Versuche haben gezeigt, daß während der Äthernarkose eine Erhöhung der Aktivität der Serumphosphatase eintritt.

Aber nicht nur die Äthernarkose bewirkt diesen Aktivitätsanstieg; ein gleiches Bild ergibt die Evipannarkose, wie Tabelle 2 zeigt.

Tabelle 2.

1.	Heu.	Ker.	Bru.	Mah.	Wen.	Bor.	Bek.	Gei.
2.	21. 7.	24. 7.	26. 7.	27. 7.	8. 12.	12. 12.	15. 12.	18. 12.
3.	Prim. Sterilität	Portio Erosion	Dysmenorrhoe	Menorrhagien	Descensus vaginae	Adnexitis	Descensus vaginae	Submucöses Myom
4.	0,46	2,42	0,12	0,48	2,17	3,30	0,91	2,50
5.	1,09	3,60	1,30	1,33	2,54	3,80	2,18	3,60
6.	0,63	1,21	1,18	0,85	0,37	0,50	1,27	1,10
7.	136	49,60	982	176,8	17,20	15,10	138	44
8.	0,77	3,75	1,45		3,87	3,50	1,45	2,90
9.	3,29	5,93	3,51		4,78	4,20	2,78	4,48
10.	0,31	1,33	1,33		1,70	0,20	0,54	0,40
11.	2,20	2,33	2,21		2,24	0,40	0,60	0,88
12.	1,89	1,00	0,88		0,54	0,20	0,66	0,48
13.	608,60	75,00	66,00		31,30	100,00	11,10	120,00
14.	2,32	4,72	2,18	0,97	4,96	6,20	1,82	3,51
15.	4,86	6,66	4,11	1,93	5,80	7,10	3,15	4,72
16.	1,86	2,30	2,60	0,49	2,79	2,90	0,91	1,01
17.	3,78	3,06	2,80	0,61	3,26	3,30	0,97	1,12
18.	1,92	0,76	0,74	0,12	0,47	0,40	0,06	0,11
19.	103,10	32,70	35,80	24,40	16,50	13,60	6,50	10,80

Erläuterungen zu Tabelle 2:

1. Name der Patientin.
2. Tag der Narkose.
3. Klinische Diagnose.
4. Menge des Serumphosphates (Subtrat war nicht zugesetzt) vor der Narkose in mg%.
5. Wie 4, aber nach der Narkose.
6. Differenz aus 4 und 5, also die Erhöhung an Serumphosphat in mg%.
7. Die prozentuale Erhöhung an Serumphosphat.
8. Die Menge an abgespaltenem Phosphat plus Serumphosphat (also Gesamtphosphat) unter Zusatz des Subtrates, aber ohne Glutathion, vor der Narkose, ausgedrückt in mg%.
9. Nach der Narkose, sonst wie 8.
10. Nur frei gewordenes Phosphat (Gesamtphosphat minus Serumphosphat) unter Zusatz des Subtrates, aber ohne Glutathion, vor der Narkose, ausgedrückt in mg%.
11. Nach der Narkose, sonst wie 10.
12. Differenz aus 10 und 11, ausgedrückt in mg%.
13. Die prozentuale Erhöhung des frei gewordenen Phosphates aus dem Subtrat ohne Glutathionzusatz.
14. Vor der Narkose, mit Gluthathion, sonst wie 8.
15. Nach der Narkose, mit Glutathionzusatz, sonst wie 9.
16. Vor der Narkose, mit Glutathion, sonst wie 10.
17. Nach der Narkose, mit Glutathion, sonst wie 11.
18. Differenz aus 16 und 17, in mg%.
19. Die prozentuale Erhöhung des frei gewordenen Phosphates aus dem Subtrat mit Glutathionzusatz.

Diese Ergebnisse zeigen, daß eine Evipannarkose die gleiche Erhöhung der Aktivität der Serumphosphatase bewirkt wie eine Äthernarkose; denn die Tabelle 2 läßt erkennen, wie die Phosphatwerte nach der Narkose ansteigen. Dieser Anstieg ist bedingt durch eine vermehrte Aktivität der extracellulären Serumphosphatase. Doch ist denkbar, daß durch den Einfluß eines Narkotikums ein Teil der intracellulär vorliegenden Phosphatase extracellulär wird, und nach der Narkose vermehrt im Serum erscheint.

Für letztere Annahme sprechen verschiedene weitere Ergebnisse, die die Einwirkung der Narkose auf den menschlichen Organismus zeigen. Strübing [52] fand nach einer Inhalationsnarkose eine Erhöhung der Harnstoffausscheidung und in noch höherem Maße der Phosphorsäureausscheidung. Fast die gleichen Ergebnisse zeigen die Versuche von Vidal [53], Salkowsky [54] und Taniguti [55], die auch eine vermehrte N-Ausscheidung nachweisen konnten. Heymans und Debuck [56], ferner Gelati und Vaccari [57] stellten einen toxischen Eiweißzerfall mit Vermehrung der Ausscheidung von Chloriden und Phosphorsäure fest. Hawk [58] fand eine Steigerung der N-Ausscheidung nach einer Äthernarkose, und Chace [59] konnte eine Steigerung des spezifischen Gewichtes des Urin und eine Zunahme der Chlorid- und Phosphatausscheidung im Urin feststellen.

Es scheint das Narkotikum die Zellen so zu schädigen, daß ein verstärkter Proteinzerfall einsetzt, wobei Enzyme aus den Zellen des Organismus ausgeschwemmt werden. Im Organismus sind immer intracelluläre und extracelluläre Phosphatasen vorhanden, doch wird erstere durch ein Narkotikum vermehrt aus den geschädigten Zellen ausgeschwemmt, sie wird extracellulär und bedingt einen verstärkten Phosphorsäureesterabbau. Hierdurch kommt es zum Ansteigen der Serumphosphatwerte und zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphorsäure mit dem Urin.

Versuchsteil.

Das Blut wurde den Patienten vor der Narkose und zwei Stunden nach der Narkose entnommen, mit einem Tropfen Toluol versetzt und im Kühlschrank aufbewahrt.

Als Substrat diente Natriumglycerophosphat und als Puffer Veronal. 2,5 g Natriumglycerophosphat und 2,12 g Veronal wurden in 1000 ccm Wasser gelöst. Diese Lösung wurde in braunen Flaschen unter einer Schicht von Petroläther im Kühlschrank aufbewahrt in Anlehnung an die Angaben von Bodanski [60].

Zur Phosphatbestimmung, die in Anlehnung an Siwe [61] ausgeführt wurde, wurden als Reagenzien benötigt: 12%ige Trichloressigsäure, 50%ige Schwefelsäure p. a., 0,4%ige Ammonmolybdatlösung und eine Amidollösung (0,5 g Amidol in 100 ccm einer 5%igen Natriumsulfitlösung und in brauner Flasche aufbewahrt).

Dem koagulierten Blut wird ein ccm Serum entnommen und mit 10,1 ccm H_2O versetzt. 0,05 ccm dieser Lösung werden mit 0,1 ccm Trichloressigsäure gefällt und nach 15 Minuten zentrifugiert. Von der überstehenden Lösung werden 0,05 ccm in eine 5 mm Küvette gegeben, dazu kommen 0,1 ccm Schwefelsäure, 2,3 ccm Ammonmolybdatlösung und 0,1 ccm Amidollösung. Nach 20 Minuten wird im Pulfrich-Photometer mit dem Rotfilter S 72 gegen eine Blindprobe photometriert. Für die Blindprobe wird an Stelle von Serum die entsprechende Menge Wasser verwandt. Der abgelesene Wert wird mit 121 multipliziert und ergibt mg % Phosphat.

Zur Phosphatasebestimmung wurde 1 ccm Serum mit 10,1 ccm Substrat-Pufferlösung (Natriumglycerophosphat plus Veronal) versetzt und dieses Gemisch eine Stunde in einen Thermostaten gesetzt, der eine Temperatur von 37° zeigte. Diesem Gemisch wurden nach einer Stunde 0,05 ccm entnommen und mit 0,1 ccm Trichloressigsäure gefällt, nach 15 Minuten zentrifugiert. Von der überstehenden Lösung wurden 0,05 ccm in eine 5 mm Küvette gegeben, wie oben weiter behandelt und photometriert. Die ge-

wonnenen Werte enthalten Serumphosphat plus Phosphat, das aus dem Subtrat durch die Phosphatase gespalten wurde. Bei einer weiteren Versuchsserie wurde 1 ccm Serum mit 10 ccm Subtrat-Pufferlösung und 0,1 ccm einer Glutathionlösung versetzt (0,25 g Glutathion [Roche] wurden zur Neutralisation in 5 ccm einer 1,367 %igen Natriumbicarbonatlösung gelöst). Dieses Gemisch wurde eine Stunde in den Thermostaten gestellt, der eine Temperatur von 37° zeigte. Nach einer Stunde wurde das Gemisch wie oben weiter behandelt. Die Werte der letzten Versuchsserie zeigen den Einfluß des Gluthathions auf den Phosphorsäureesterabbau durch die Phosphatase. Jede Serie wurde mit Kontrollversuchen ausgeführt und gegen einen Blindversuch photometriert. Für den Blindversuch wurde an Stelle von Serum die gleiche Menge Wasser genommen.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Zeit vom 15. Januar 1939 bis 15. Januar 1940 im Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Marburg ausgeführt.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Bersin für die Überlassung des Themas, sein hilfsbereites Interesse, für die freundliche Gewährung der entsprechenden Mittel, sowie für die Übernahme des Referates meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Ferner möchte ich Herrn Dozent Dr. med. habil. Lauber und Herrn Dozent Dr. med. habil. H. Winkler für die freundliche Bereitstellung des Untersuchungsmaterials danken, ferner Herrn Dozent D. med. habil. Lauber für die Übernahme des Korreferates.

Literaturverzeichnis.

1. Th. Bersin: Kurzes Lehrbuch der Enzymologie. Leipzig. 2. Aufl. 1939.
2. H. Köster und Th. Bersin: Hoppe Seyler's Ztschr. für physiolog. Chemie. Band 231. Heft 2/3 (1935).
3. Th. Bersin: Kurzes Lehrbuch der Enzymologie, 2. Aufl., Seite 54.
4. Thannhauser, Reichel und Grettan: J. biol. Chemie **121** (1937) 697.
5. Pyle und Mitarbeiter: J. biol. Chem. **119** (1937) 283.
6. Morii: Arb. 3. Abt. Anat. Inst. Kais. Univ. Kyoto, Ser. C **4** (1933) 1.
7. Cloetens: Naturwiss. **27** (1939) 806.
8. Massart und Mitarbeiter: Naturwiss. **27** (1939) 806.
9. Schäffner und Best: Hoppe-Seyler's Ztschr. f. physiol. Chem. **238** (1936) 122.
10. Folley und Kay: Ergebnisse der Enzymforschung **5** (1936) 199.
11. Mulay und Mitarbeiter: J. Lab. clin. Med. **23** (1938) 1117—19.
12. A. Clementi: Arch. internat. de physiol. **22.** 2. (1923) 121—136.
13. Hori, Wahei: J. of Biochem. **16** (1932) 433—445.
14. Gamane, Takatsura: Arb. III. Abt. anat. Inst. Kyoto **3** (1931) 49—61.
15. Mc. Keawn, R. M. u. J. I. Ostegreen: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29** (1931) 54—56.
16. Bodanski und Mitarbeiter: Arch. int. Med. **54** (1934) 88—110.
17. Roche und Filippi: C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **129** (1938) 322—26.
18. Peden, Olive D: Arch. Dis. Childr. **12** (1937) 87—90.
19. Kamada, K: Fukuoka Skwadaigaku-Zasshi. 25. engl. Zusammenfassung (1932) 5—6.
20. Hemsberger jr., Ambrose und L. Kraeer Ferguson: Arch. Surg. **24** (1932) 1052—1060.
21. Roberts, W. und Morelli: Brit. J. exper. Pathol. **11** (1930) 90—95.
22. Gutman, Tyron und Gutman: Arch. inter. Med. **57** (1936) 379—413.
23. Yick und Wissler: Ann. Paediatrici (Basel) **152** (1939) 348.
24. Kutscher und Pany: Hoppe Seylers Zschr. f. physiol. Chem. **255** (1938) 169.
25. Rath, Günther: Kiel. Diss. (1933).
26. Bischoff, Georg und Adalbert Loeschke: Jap. J. med. Sci. Trans III. Biophysics. **2** (1930) 126—127.
27. Smith, Jean: Arch. Dis. Child. **8** (1933) 215—220.
28. Smith, Jean: Proc. roy. Soc. Med. **25.** (1932) 705—710.
29. Nagai, Skigern: J. of. Biochem. **16** (1932) 359—370.
30. Boduár, János und Antell Karell: Magy orv. Arch. **33.** (1932) 348—350.
31. Talbot: Endocrinology **24** (1939) 872—875.
32. Roche und Mitarbeiter: Bull. Soc. Chim. biol. **20** (1938) 147; **21** (1939) 143, 166.
33. Bodanski und Mitarbeiter: J. of biol. Chem. 92 (1931) XVI.
34. Bodanski und Mitarbeiter: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29** (1932) 871—873. Arch. Soc. ital. Chir. (1934) 480—482. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29** (1931) 199—202.
35. Austoni, B. und G. Coggi: Arch. ital. Chir. **37** (1934) 313—340.

36. Page, Irvine H.: Biochem. Z. **223** (1930) 222—227.
37. Bodanski und Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **97** (1932) LXVI—LXVII Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29** (1932) 871—873.
38. Imagawa, Yoshiki: Arb. III. Abt. anat. Inst. Kyoto Ch **2** (1931) 81—83.
39. Binet, Léon und Jean Pantrat: C. r. Acad. Sci. Paris **197** (1933) 945—946.
40. Morri, Masamichi und Yoshitern Takabataka: Arb. III. Abt. anat. Inst. Kyoto. C. H. **3** (1932) 46—51.
41. Lundsteen und Mitarbeiter: Enzymologia (Den Haag) **6.** 24/2 (1939) 27—32.
42. Iwatsuru und Mitarbeiter: Biochem. Z. **301.** 23/5 (1939) 23—28.
43. Bodanski und Mitarbeiter: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31** (1923) 107—109.
44. Fissinger Noël und F. Boyer: Rev. méd. chir. Mal. Foie etc. **10** (1935) 137—148.
45. Rutishauser und Bianchi: Arch. int. Pharmacodynam. Therap. **58.** 28/2 (1938) 240—247.
46. Albers: Z. ges. exp. Med. **105.** 18/2 (1939) 155—160.
47. Koster: Nederl. Tijdschr. Geneeskunde. **82.** 10/2 (1938) 5856—62.
48. Ryuzo Iwatsuru und Kimio Nanjo: Bioch. Z. **268** (1934) 394—398. Bioch. Z. **300** (1939) 422.
49. Atzler, Edgar: Ergeb. der Physiologie **41** (1939) 203.
50. Lauber und Bersin: Klin. Wschr. **232** (1939) 715.
51. Waldschmidt-Leitz: Hoppe-Seylers Zs. phys. Chem. **214** (1933) 75.
52. Strübing: Arch. f. experm. Pathol. und Pharmakol. **6.** (1877) 266.
53. Vidal: Compt. rend. de las. soc. de biol. **48** (1900) 474.
54. Salkowski: Virchows Archiv. **115** (1888) 1.
55. Taniguti: Virchows Archiv. **120** (1889) 121.
56. Heymans und Debuck: Arch. internat. d. pharm. et de ther. **1** (1895) 1.
57. Gelati und Vaccri: Bull de soc. med. chir. Modena **6.** 97.
58. Hawk: Rep. of proc. of the Auser. phys. soc. Philadelphia. **2** (1903/04) 852 und Journ of biol. Chem. **4** (1908) 321.
59. Chace: The Post-Graduate. **19** (1903) 302, zit. nach Bioch. Zschr. (1903/04) 1401.
60. Bodanski: Journ. of. biol. Chem. **101** (1933).
61. Siwe: Bio. Z. **278** (1935) 437.
62. Koldajew B. und M. Altschunler: Beitr. Klin. Tbk. **83** (1933) 433—436.

Lebenslauf.

Am 22. Oktober 1915 wurde ich in Solingen-Höhscheid als Sohn des Lehrers Karl Hartmann und dessen Ehefrau Else Hartmann geb. Voos geboren. Nach dem Kriege kam mein Vater als Mittelschullehrer nach Leverkusen und ließ sich in Opladen nieder, wo ich von 1922 bis 1926 die Grundschule und anschließend das Adolf-Hitler-Reformrealgymnasium besuchte. Im Jahre 1935 erhielt ich das Zeugnis der Reife.

Im Mai 1935 ging ich nach Marburg, um dort Medizin zu studieren. Nach dem zweiten Semester bestand ich im März 1936 den ersten Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung. Dann unterbrach ich das Studium ein halbes Jahr, um meiner Arbeitsdienstpflicht zu genügen. Im November 1936 nahm ich das Studium an der Universität Marburg wieder auf; dort bestand ich nach dem 5. Semester im Frühjahr 1938 die ärztliche Vorprüfung mit dem Prädikat gut und am 18. Mai 1940 die Staatsprüfung mit dem gleichen Prädikat.

Meine akademischen Lehrer
waren die Herren Professoren und Dozenten:

Alverdes, Bach, Baumann, Becher, Becker, Bersin, Claussen, Dittler, Falk, Förster, Gremels, Grüneisen, Grüter, Habs, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Langelüddeke, Lauber, Mattes Mauz, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, Rosemann, Ruete, Schwenkenbecher, Schedtler, Uffenorde, Versé, Winkler, Zeiger.